

病態制御研究部門

Bioscience

病態生化学分野

Pathogenic Biochemistry

教 授	済木 育夫	Ikuo Saiki
助教授	櫻井 宏明	Hiroaki Sakurai
助 手	小泉 桂一	Keiichi Koizumi

研究概要

本分野は、病態の生化学的研究を行うとともに、和漢薬を含む種々の薬物の病態に及ぼす効果を生化学的、免疫学的、あるいは遺伝学的に研究することを目的としている。和漢薬を中心に、構造の明らかにされた成分あるいは化合物を用いて、種々の病態に有効な薬物の探索とその作用機序を分子レベルで解明する。「証」といわれる病態変化/症候を遺伝子工学的、免疫学的手法等を駆使してその遺伝的背景を解析し、薬物の効果発現との関連性からその科学的基盤を解明する。現在、がん、免疫、アレルギー疾患などを中心にして検討を行っている。

原 著

- 1) Matsuo M., Sakurai H., Ueno Y., Ohtani O., and Saiki I.: Activation of ERK and PI3K/Akt pathways by fibronectin requires integrin α v-mediated ADAM activity in hepatocellular carcinoma: a novel functional target for gefitinib. *Cancer Sci.*, 97: 155-162, 2006.
- 2) Lee S-J., Sakurai H., Koizumi K., Song G.Y., Bae Y.S., Kim H-M., Kang K-S., Surh Y-J., Saiki I., and Kim S.H.: MAPK regulation and caspase activation are required in DMNQ S-52 induced apoptosis in Lewis lung carcinoma cells. *Cancer Lett.*, 233: 57-67, 2006.
- 3) Yasumoto K., Koizumi K., Kawashima A., Saitoh Y., Arita Y., Shinohara K., Minami T., Nakayama T., Takahashi Y., Yoshie O., and Saiki I.: Role of CXCL12 in peritoneal carcinomatosis of gastric cancer. *Cancer Res.*, 66: 2181-2187, 2006.
- 4) Fukasawa K., Fujii H., Saitoh Y., Koizumi K., Aozuka Y., Sekine K., Yamada M., Saiki I., and Nishikawa K.: Aminopeptidase N (APN/CD13) is selectively expressed in vascular endothelial cells and plays multiple role in angiogenesis. *Cancer Lett.*, 243: 135-143, 2006.
- 5) Choo M-K., Sakurai H., Koizumi K., and Saiki I.: TAK1-mediated stress signaling pathways are essential for TNF- α -promoted pulmonary metastasis of murine colon cancer cells. *Int. J. Cancer*, 118: 2758-2764, 2006.
- 6) Saitoh Y., Koizumi K., Minami T., Sekine K., Sakurai H., and Saiki I.: A derivative of aminopeptidase inhibitor (BE15) has a dual inhibitory effect of invasion and motility on tumor and endothelial cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 29: 709-712, 2006.
- 7) Fuke Y., Shinoda S., Nagata I., Sawaki S., Nomura T., Ryoyama K., Koizumi K., and Saiki I.: Preventive effect of oral administration of 6-(methylsulfinyl)hexyl isothiocyanate from wasabi (*Wasabia japonica* Matsum) against pulmonary metastasis of B16-BL6 mouse melanoma cells. *Cancer Detection Prevention*, 30: 174-179, 2006.
- 8) Nakamura E-S., Koizumi K., Kobayashi M., Saitoh Y., Nakayama T., Sakurai H., Kameda Y., Yoshie O., and Saiki I.: Osteoclasts constitutively produce CC chemokine ligand CCL22 /macrophage-derived chemokine and potentially promote bone metastasis of lung cancer expressing its receptor CCR4. *Clin. Exp. Metastasis*, 23: 9-18, 2006.
- 9) Ogawa H., Gomi T., Nishizawa M., Hayakawa Y., Endo S., Hayashi K., Ochiai H., Takusagawa F., Pitot H.C., Mori H., Sakurai H., Koizumi K., Saiki I., Oda H., Fujishita T., Miwa T., Maruyama M., and Kobayashi M.: Enzymatic and biochemical properties of a novel human serine dehydratase isoform. *Biochim. Biophys. Acta*, 1764: 961-971, 2006.
- 10) Matsuo M., Koizumi K., Yamada S., Tomi M., Takahashi R., Ueda M., Terasaki T., Obinata M., Hosoya K., Ohtani O., and Saiki I.: Establishment of lymphatic and venous endothelial cell lines from tsA58/EGFP transgenic rats. *Cell Tissue Res.* 326: 749-758, 2006.
- 11) Mori A., Sakurai H., Choo M-K., Obi R., Koizumi K., Yoshida C., Shimada Y., and Saiki I.: Severe pulmonary metastasis in obese and diabetic mice. *Int. J. Cancer.*, 119: 2760-2767, 2006.
- 12) Awale S., Linn T.Z., Than M.M., Swe T., Saiki I., and Kadota S.: News Letter, The healing art of traditional medicines in

Myanmar. J. Trad. Med., 23: 47-68, 2006.

- 13) Suzuki S., Singhirunnusorn P., Nakano H., Doi T., Saiki I., and Sakurai H.: Identification of TNF- α -responsive NF- κ B p65-binding element in the distal promoter of the mouse serine protease inhibitor Serpine2. FEBS Lett. 580: 3257-3262, 2006.
- 14) Sakurai H., Choo M-K., Chino A., Tega E., Iwasaki T., Kobayashi H., and Saiki I.: Antimetastatic and immunostimulatory properties of fermented brown rice and rice bran. J. Trad. Med., 23: 112-116, 2006.
- 15) Akashi T., Koizumi K., Nagakawa O., Fuse H., and Saiki I.: Androgen receptor negatively influences the expression of chemokine receptors (CXCR4, CCR1) and ligand-mediated migration in prostate cancer DU-145. Oncol. Rep., 16: 831-836, 2006.
- 16) Thieffes A., Wolf A., Doerrie A., Grassl G. A., Matsumoto K., Autenrieth I., Bohn E., Sakurai H., Niedenthal R., Resch K., and Kracht M.: The *Yersinia enterocolitica* effector YopP inhibits host cell signaling by inactivating the protein kinase TAK1 in the IL-1 signalling pathway. EMBO rep., 7: 838-844, 2006.
- 17) Yamamoto M., Okamoto Y., Takeda T., Sato S., Sanjo H., Uematsu S., Saitoh T., Yamamoto N., Sakurai H., Ishii K.J., Yamaoka S., Kawai T., Matsuura Y., Takeuchi O., and Akira S.: Key function for the Ubc13 E2 ubiquitin-conjugating enzyme in immune receptor signaling. Nature Immunol., 7: 962-970, 2006.
- 18) Yamamoto M., Sato S., Saitoh T., Sakurai H., Uematsu S., Kawai T., Ishii K.J., Takeuchi O., and Akira S.: Cutting Edge: pivotal function of Ubc13 in Thymocyte TCR signaling. J. Immunol., 177: 7520-7524, 2006.
- 19) Miyanaga S., Obata T., Onaka H., Fujita T., Saito N., Sakurai H., Saiki I., Furumai T., and Igarashi Y.: Absolute configuration and antitumor activity of myxochelin A produced by *Nonomuraea pusilla* TP-A0861. J. Antibiotics, 59: 698-703, 2006.
- 20) Choo M.K., Kawasaki N., Singhirunnusorn P., Koizumi K., Sato S., Akira S., Saiki I., and Sakurai H.: Blockade of transforming growth factor- β -activated kinase 1 activity enhances TRAIL-induced apoptosis through activation of a caspase cascade. Mol. Cancer Ther., 5: 2970-2976, 2006.

総 説

- 1) 済木育夫：特集「癌の漢方療法-新しい展開-」，1.漢方薬による癌転移阻害のメカニズム，Biotherapy, 20: 23-32, 2006.
- 2) 済木育夫：Serial 東洋医学と生命科学の融合を目指して，漢方医学における「証」の科学的解析，Biophilia., 6: 54-58, 2006.
- 3) 済木育夫：学術講演会「漢方薬によるがん転移の抑制とその作用機序の解析」，神戸市医師会報，547: 67-75, 2006.
- 4) Tani T., Shimada Y., and Saiki I.: Invention of a new crude drug formation. A new formulation containing eleven crude drugs devised by the cooperative research project in Toyama. J. Trad. Med., 23: 5-15, 2006.

学会報告

- 1) Sakurai H., Choo M-K, Singhirunnusorn P., Koizumi K., and Saiki I.: TAK1-mediated stress signaling pathways are essential for TNF- α -promoted pulmonary metastasis of murine colon cancer cells. Keystone Symposia, NF- κ B: 20 Years on the Road from Biochemistry to Pathology, 2006, 3, Banff, Canada.
- 2) 松尾圭祐，宇都口直樹，鈴木亮，岡田直貴，中川晋作，小泉桂一，済木育夫，丸山一雄：腫瘍組織血管内皮細胞を標的とした樹状細胞ワクチンによる癌免疫療法の開発．日本薬剤学会第 21 年会，2006，3，金沢．
- 3) 小泉桂一，済木育夫，櫻井宏明，木我千鶴，後藤博三，中川孝子，嶋田豊，引網宏彰，高橋宏三，小川和生，山本雅浩，松本千波，小嶋徹子，鈴木祥子，柴垣ゆかり，尾山卓也，村元浩，亀谷聡：シンポジウム S34「プロテオミクス研究の現状とその創薬への展開」プロテオミクス解析による漢方医学診断基準（証）の客観的評価法構築への試み．日本薬学会第 126 年会，2006，3，仙台．
- 4) 済木育夫：シンポジウム SS2「アレルギーの解明と制御を目指して - 遺伝子から機能分子・細胞・生体まで - 」，心理的ストレスによるアレルギー性皮膚炎の増悪と漢方薬による改善．日本薬学会第 126 年会，2006，3，仙台．
- 5) 小泉桂一，松尾光浩，山田紗奈衣，登美斉俊，上田正次，寺崎哲也，帯刀益夫，細谷健一，大谷修，済木育夫：新規条件の不活化リンパ管内皮細胞株の樹立とリンパ管新生関連分子の探索．日本薬学会第 126 年会，2006，3，仙台．
- 6) 松尾光浩，山田紗奈衣，小泉桂一，大谷修，済木育夫：温度感受性 SV40 ラージ T 抗原/EGFP ダブルトランスジェニックラットを用いた血管およびリンパ管内皮細胞株の樹立．第 111 回日本解剖学会，2006，3，東京．
- 7) Choo M-K, Sakurai H., Koizumi K., and Saiki I.: TAK1-mediated stress signaling pathways are essential for TNF- α -promoted pulmonary metastasis of murine colon cancer cells. The 97th AACR Annual Meeting, 2006, 4, Washington DC, U.S.A

- 8) 串田茂樹, 大前比呂思, 菅間 博, 戸塚瑠美子, 松村雅幸, 竹内晃, 済木育夫, 柳川徹, 鬼澤浩司郎, 石井哲郎, 大野忠夫: マウス肺癌と悪性黒色腫モデルにおけるサイトカインカクテルによる温熱療法の抗腫瘍効果増強. 全身ハイパーサーミア研究会, 2006, 4, 東京.
- 9) 済木育夫: 第 28 回日本小児東洋医学会 主催, 2006, 4, 金沢.
- 10) 済木育夫: 漢方薬によるがん転移の抑制と作用機序. 日本生薬学会北海道支部第 30 回例会, 2006, 5, 札幌.
- 11) 済木育夫: 漢方補剤のがん転移抑制効果とその作用機序. 第 133 回癌研有明病院学術講演会, 2006, 5, 東京.
- 12) 済木育夫: がん治療と和漢薬, 和漢薬によるがんの進展と転移の阻害に関する分子機構. 第 12 回癌治療増感研究会, 2006, 5, 富山.
- 13) 櫻井宏明, 川崎範隆, Min-Kyung Choo, Pattama Singhirunnusorn, 済木育夫: TRAIL 誘導性アポトーシスにおける TAK1 の役割. 第 24 回日本生化学会北陸支部大会, 2006, 5, 富山.
- 14) 櫻井宏明, 小泉桂一, 済木育夫: TRAIL 誘導性アポトーシスにおける TAK1 の役割. 第 10 回がん分子標的治療研究会総会, 2006, 6, 東京.
- 15) 小泉桂一, 小林光夫, 中村エリane 静, 中山隆志, 義江修, 済木育夫: 破骨細胞分化に伴う CCL22 の発現亢進と肺がんの骨転移機序. 第 71 回日本インターフェロン・サイトカイン学会, 2006, 7, 西宮.
- 16) 山田紗奈衣, 松尾光浩, 小泉桂一, 済木育夫: 条件的不死化リンパ管内皮細胞株の樹立とリンパ管新生における FGF-2 の役割. 第 18 回日本生薬学会北陸支部会, 2006, 7, 富山.
- 17) 櫻井宏明: TAK1/NF- κ B 活性化を制御する炎症関連キナーゼ. 第 27 回日本炎症・再生医学会, 2006, 7, 東京.
- 18) 済木育夫: 特別講演: 漢方薬による癌転移の抑制とその作用機序. 日本東洋医学会北陸支部 第 13 回夏季講習会, 2006, 7, 富山.
- 19) Saiki I.: Proteomic analysis of pathogenic alteration (SHO) diagnosed by Kampo medicine and establishment of Tailor-made treatment, The 6th International Symposium on Natural Medicine and Microflora (6th ISNMM), 2006, 8, South, Korea.
- 20) 済木育夫: プロテオミクスによる「証」の科学的解析～マルチマーカーの探索～. 第 23 回和漢医薬学会総会, 2006, 8, 岐阜.
- 21) 後藤博三, 木我千鶴, 中川孝子, 小泉桂一, 櫻井宏明, 引網宏彰, 嶋田豊, 済木育夫: 脳卒中易発症高血圧ラットの血漿プロテオミクス解析と黄連解毒湯の効果に関する検討. 第 23 回和漢医薬学会総会, 2006, 8, 岐阜.
- 22) 松本千波, 小嶋徹子, 尾山卓也, 柴垣ゆかり, 藤永洋, 高橋宏三, 木我千鶴, 小泉桂一, 竹田秀一, 済木育夫: プロテオミクス技術を用いた於血診断システム確立の試み. 第 23 回和漢医薬学会総会, 2006, 8, 岐阜.
- 23) 小川和生, 尾山卓也, 柴垣ゆかり, 高橋宏三, 引網宏彰, 後藤博三, 櫻井宏明, 嶋田豊, 竹田秀一, 済木育夫: 関節リウマチ患者における桂枝茯苓丸奏効患者予測マーカーの探索. 第 23 回和漢医薬学会総会, 2006, 8, 岐阜.
- 24) Saiki I., Koizumi K., and Yasumoto K.: Role of chemokine/their receptors in the formaton of cancer metastasis, "From postgenomics to the clinic for Control of Cancer Metastasis" The 11th International Congress of Metastasis research society Jointed with the 15th Annual Meeting of Japanese association for Metastasis Research, 2006, 9, Tokushima.
- 25) Tsunoda S., Nakamura T., Sakurai H., and Saiki I.: Recombinant human fibroblast growth factor-2 stimulates expression of endogenous vascular endothelial growth factor to enhance the growth and metastasis of B16-BL6 mouse melanoma cells, "From postgenomics to the clinic for Control of Cancer Metastasis" The 11th International Congress of Metastasis research society Jointed with the 15th Annual Meeting of Japanese association for Metastasis Research, 2006, 9, Tokushima.
- 26) 串田茂樹, 菅間 博, 竹内晃, 済木育夫, 大野忠夫: マウス肺癌と悪性黒色腫モデルにおけるサイトカインカクテルによる温熱療法の抗腫瘍効果増強. 第 65 回日本癌学会総会, 2006, 9, 横浜.
- 27) 北條莊三, 小泉桂一, 有田貴久, 中山隆志, 義江修, 塚田一博, 済木育夫: 大腸癌における CXCL16 の発現と予後との関連. 第 65 回日本癌学会総会, 2006, 9, 横浜.
- 28) 小泉桂一, 松尾光浩, 櫻井宏明, 済木育夫: 条件的不死化リンパ管内皮細胞株の樹立とリンパ管新生機序の解明. 第 65 回日本癌学会総会, 2006, 9, 横浜.
- 29) 保田賢司, 永川修, 明石拓也, 小泉桂一, 済木育夫, 布施秀樹: 前立腺癌における HAI-1 の発現について. 第 65 回日本癌学会総会, 2006, 9, 横浜.
- 30) 松尾光浩, 山田紗奈衣, 小泉桂一, 大谷修, 済木育夫: 条件的不死化リンパ管内皮細胞株 TR-LE に及ぼす FGF-2 のリンパ管新生誘導機構. 第 65 回日本癌学会総会, 2006, 9, 横浜.
- 31) 櫻井宏明, 川崎範隆, Min-Kyung Choo, Pattama Singhirunnusorn, 小泉桂一, 済木育夫: TAK1 を標的とした TRAIL 誘導性アポトーシスの増強効果. 第 65 回日本癌学会総会, 2006, 9, 横浜.
- 32) Saiki I.: Proteomic analysis of pathogenic alteration (Sho) diagnosed by Kampo medicine and establishment of tailor-made

treatment. The 2nd International Symposium for herbal medicines. “Highlights in Standardization and Drug Discovery”, 2006, 10, Seoul, Korea.

- 33) 済木育夫：漢方医学における「証」の科学的解析－プロテオミクス解析と診断支援マーカーの探索．「天然資源から抗感染症薬と病態制御へのアプローチ」－東洋の知と生命科学の融合－北里大学 21 世紀 COE プログラム・富山大学 21 世紀 COE プログラムジョイントシンポジウム，2006，11，東京．
- 34) Sakurai H.: The role of TAK1 in TNF signaling. 2nd International Hannover Workshop on Cytokine Receptors and Cytokine Signaling, 2006, 11, Kloster Wennigsen, Germany.
- 35) Saiki I.: Inhibition of tumor metastasis by Kampo medicine Juzen-taiho-to and its inhibitory mechanism of action. The 10th International Conference on Oriental Medicine of Dong-Eui & Daegu hanny University 2006, 2006, 11, Busan, Korea.
- 36) Saiki I.: Proteomic analysis of pathogenic alteration (Sho) diagnosed by Kampo medicine and establishment of tailor-made treatment. COE/JSPS-NRCT Joint Evening Conference on Advanced Technologies to Evaluate Kampo Medicine-based Diagnosis and Clinical Therapy, 2006, 12, Toyama.
- 37) Lirdprapamongkol K., Sakurai H., Kawasaki N., Choo M-K., Saitoh Y., Aozuka Y., singhirunnusorn P., Ruchirswat S., Svasti J., and Saiki I.: Vanillin (Vanilla) suppresses in vitro invasion and in vivo metastasis of mouse breast cancer cells. JSPS-NRCT core University Program on Natural Medicine in Pharmaceutical Sciences. The 7th Joint Seminar “Recent Advances in Natural Product Research and its Application”, 2006, 12, Toyama.
- 38) Sakurai H., Chino A., Shimada Y., Terasawa K., and Saiki I.: Selective modulation of Toll-like receptor 4 signaling pathways by juzentaihoto, a Japanese Kampo Medicine. JSPS-NRCT core University Program on Natural Medicine in Pharmaceutical Sciences. The 7th Joint Seminar “Recent Advances in Natural Product Research and its Application”, 2006, 12, Toyama.
- 39) 鈴木俊輔，Pattama Singhirunnusorn，山岡昇司，北島勲，済木育夫，櫻井宏明：HTLV-1 Tax による恒常的 TAK1 活性化とその細胞内シグナル機構における役割．日本分子生物学 2006 フォーラム，2006，12，名古屋．
- 40) Singhirunnusorn P., Ueno Y., Matsuo M., Suzuki S., Saiki I., and Sakurai H.: Transient suppression of ligand-mediated activation of EGFR by TNF- α through the TAK1-p38 signaling pathway. 日本分子生物学 2006 フォーラム，2006，12，名古屋．
- 41) 済木育夫：薬用人参の効果発現と腸内細菌，「健康長寿に向かう個の医療と薬食同源」静岡県立大学 21 世紀 COE プログラム・富山大学 21 世紀 COE プログラムジョイントシンポジウム，2006，12，東京．

その他

- 1) 済木育夫：和漢研セミナー「NK 細胞の腫瘍免疫監視機構における役割」．講師：早川芳弘，2006，1，富山．
- 2) 済木育夫：癌転移に関する漢方薬の可能性．富山漢方セミナー冬の陣，2006，1，富山．
- 3) 済木育夫：オリジナルブランド医薬品開発研究会報告「パナワンの開発と評価から販売まで」．フォーラム富山「創薬」第 18 回研究会，2006，2，富山．
- 4) 済木育夫：補剤の癌転移抑制効果とその作用機序．臨床研修指定病院指導医のための横浜漢方医学セミナー 2006，2006，2，横浜．
- 5) 済木育夫：漢方薬の新潮流 西洋医学との融合．NHK 教育テレビ「サイエンス ZERO」，2006，2，放送．
- 6) 済木育夫：補剤の癌転移抑制効果とその作用機序 ～ 21 世紀 COE プログラム ～ ．第 4 回東海耳鼻咽喉科漢方研究会，2006，2，名古屋．
- 7) 済木育夫：和漢薬研究の最前線～がんの転移と漢方薬～ ．ツムラ神奈川県・薬剤師のための漢方セミナー，2006，2，横浜．
- 8) 済木育夫：補剤のがん転移抑制効果とその作用機序．大学勤務医のための漢方医学セミナー，2006，2，東京．
- 9) 済木育夫：肥満マウスにおける転移亢進および QR-32 細胞の悪性化に対する FBRA の効果．第 14 回 FBRA 全国研究会，2006，2，東京．
- 10) 済木育夫：ダイオキシンの排出には葉緑素と食物繊維が有効で．補給食 No.1 は高栄養藻スピルリナ．わかさ，新年号：64-67，2006．
- 11) 済木育夫：教育講演「がん転移に関する漢方薬の可能性」．学術講演会，2006，3，富山．
- 12) 済木育夫：高齢化社会に対する漢方の役割 ～ 補剤の免疫機能への働き ～ ．神戸東 易しい漢方研究会 第 17 回学術講演会，2006，3，神戸．
- 13) 済木育夫：セミナー「証」を科学する東洋医学によるオーダーメイド医療．医と薬とバイオのサミット，2006，5，金沢．

- 14) 済木育夫：補剤のがん転移抑制効果とその作用機序．臨床研修医のための漢方医学セミナー，2006，5，大阪．
- 15) 済木育夫，小松かつ子：土曜スペシャル「封印されたオーパーツ」．テレビ朝日，2006，6．
- 16) 済木育夫：補剤のがん転移抑制効果とその作用機序．漢方医学入門セミナー ～漢方との出会い 温故知新～，2006，6，大阪．
- 17) 済木育夫：生活習慣病と免疫 - いつまでも若く元気であるために - ．第6回（株）丸大サクライ薬局 健康づくりセミナー，2006，6，青森．
- 18) 済木育夫：癌転移抑制と漢方 - 十全大補湯の免疫賦活作用を中心に - ．上越漢方学術講演会，2006，6，上越．
- 19) 済木育夫：漢方薬による癌転移抑制効果．第1回漢方医学学術講演会，2006，7，帯広．
- 20) 済木育夫：がん転移モデルにおける FBRA と抗がん剤の併用効果．第15回 FBRA 全国研究会，2006，8，札幌．
- 21) 済木育夫：ここまでわかった漢方薬の効果．第11回和漢医薬学総合研究所夏期セミナー「ふれてみよう和漢薬！」，2006，8，富山．
- 22) 済木育夫：漢方医学における「証」の科学的解明．BioJapan 2006 World Business Forum，2006，9，大阪．
- 23) 済木育夫：特別講演「漢方薬理の基礎」漢方医学カンファレンス東京，2006，9，東京．
- 24) 済木育夫：生活習慣病と免疫～いつまでも若く元気であるために～．2006 ザ・スピルリナ会，2006，9，東京．
- 25) 済木育夫：癌転移抑制と漢方薬．富山入門Ⅱ漢方セミナー，2006，9，富山．
- 26) 済木育夫：補剤によるがん転移抑制効果とその作用機序．第3回三重東洋医学教育研究会，2006，10，三重．
- 27) 済木育夫：漢方医学における「証の科学的解析」と薬理作用．2006年横浜漢方医学セミナー・秋，2006，10，横浜．
- 28) 済木育夫：癌転移抑制と漢方薬．EBM 漢方，2006，11，大阪．